

VÉSICATION

CANTHARIDINE ET CANTHARIDATE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le Samedi 28 Juillet 1894

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

JEAN LACOMME

PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE

PHARMACIEN EN CHEF DANS LES HÔPITAUX DE LYON

Né à Autun (Saône-et-Loire), le 7 octobre 1859



LYON

IMPRIMERIE NOUVELLE

3, Rue Sainte-Catherine, 3

Juillet 1894

VÉSICATION

CANTHARIDINE ET CANTHARIDATE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le Samedi 28 Juillet 1894

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

JEAN LACOMME

PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE

PHARMACIEN EN CHEF DANS LES HÔPITAUX DE LYON

Né à Autun (Saône-et-Loire), le 7 octobre 1859



LYON

IMPRIMERIE NOUVELLE

3, Rue Sainte-Catherine, 3

Juillet 1894

PERSONNEL DE LA FACULTE

MM. LORTET. DOYEN.
GAYET. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DESGRANGES, PAULET, BOUCHACOURT, CHAUVEAU.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.		OLLIER.
Clinique ophthalmologique		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		FOCHIER.
Clinique des maladies mentales		GAYET.
Physique médicale.		GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique		PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie		MONOYER.
Matière médicale et Botanique.		HUGOUNENQ.
Zoologie et Anatomie comparée		CAZENEUVE.
Anatomie.		FLORENCE.
Anatomie générale et Histologie.		LORTET.
Physiologie.		TESTUT.
Pathologie interne.		RENAUT.
Pathologie externe.		MORAT.
Pathologie et Thérapeutique générales.		TEISSIER.
Anatomie pathologique.		BERNE.
Médecine opératoire		MAYET.
Médecine expérimentale et comparée.		TRIPPIER.
Médecine légale.	POLLOSSON (MAURICE).	
Hygiène	ARLOING.	
Thérapeutique	LACASSAGNE.	
Pharmacie	ROLLET.	
		SOULIER.
		CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes. LAROYENNE.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants. MM. WEILL, agrégé.
Accouchements. POLLOSSON (A.), —
Botanique. BEAUVISAGE, —

AGRÉGÉS

MM. AUGAGNEUR	MM. DIDELOT	MM. ROCHET	MM. WEILL
BEAUVISAGE	GANGOLPHE	RODET	BARRAL
CONDAMIN	JABOULAY	ROLLET Etienne	chargé des fonctions d'agrégé.
COURMONT	LANNOIS	ROQUE	MOREAU
DEROIDE	PERRET	ROUX	chargé des fonctions d'agrégé.
DEVIC	POLLOSSON Aug.	VIALLETON	

M. ETIEVANT, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. CROLAS, président; M. FLORENCE, assesseur; MM. ROQUE et DEROIDE, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

VÉSICATION

La vésication est une révulsion prolongée produite par certaines substances médicamenteuses dites vésicantes. Sa caractéristique est la phlyctène. On peut entendre sous le nom de révulsion toute irritation locale ayant pour but de modifier par voie réflexe la circulation et la sensibilité.

Lorsqu'on applique sur la peau une des substances médicamenteuses dont nous aurons l'occasion de parler, on observe d'abord, après un temps variable, une rougeur intense. Cette vaso-dilatation ne semble pas précédée d'une pâleur appréciable. Pour expliquer la vaso-dilatation on a émis deux hypothèses ; on a invoqué une action directe exercée sur la paroi des vaisseaux, ou bien un phénomène vaso-moteur d'ordre réflexe. Vulpian admit qu'il s'agissait avant tout d'une action réflexe. Le premier terme de l'action des vésicants est donc la rubéfaction, le second la production de l'exsudat.

Mais il n'y a pas que l'action locale, il y a également l'action à distance. Zuelzer en 1865, constate une

anémie des parties profondes au niveau du point ré vulsé. Ainsi l'application d'un vésicatoire à la région dorsale, outre la vaso-dilatation des capillaires de la peau, amènerait, d'après Zuelzer, une anémie des muscles situés au-dessous, et même du poumon.

La circulation n'est pas seule intéressée, la sensibilité l'est également. En effet, l'impression partie de la périphérie d'un nerf mettra d'abord en mouvement le centre gris de la moelle correspondant au point excité, mais d'autres éléments de la substance grise médullaire seront également ébranlés, cet ébranlement après avoir été transmis au centre perceptif de l'encéphale, reviendra à la périphérie. D'autre part, comme le dit Rodet dans sa thèse d'agrégation « la mise en jeu des centres de sensibilité générale peut modérer l'activité d'autres centres sensitifs qu'on peut considérer comme inhibés par les premiers. » Comme conséquence de ces actions diverses on voit fréquemment en clinique une névralgie guérie par l'application d'un vésicatoire, et, d'après ce que nous venons de dire, il n'est pas besoin, pour expliquer cette médication curative, de recourir à l'hypothèse basée sur la production de phénomènes vaso-constricteurs au niveau des racines postérieures des nerfs, ou de la moelle.

Le professeur Renaut de Lyon qui a étudié le mécanisme de production de la phlyctène reconnaît son identité qu'il s'agisse d'une brûlure ou d'un vésicatoire. Nous ne saurions mieux faire que de répéter textuellement la description qu'il en a donnée et qui est demeurée classique.

« La vésication consiste en un soulèvement des couches cornées de l'épiderme sur un point localisé.

« L'épiderme est soulevé immédiatement au-dessus de la zone granuleuse du corps muqueux de Malpighi. La voûte de la bulle est, en d'autres termes, formée de bas en haut : 1° par le stratum lucidum de Ehl; 2° par la couche épidermique moyenne feuilletée; 3° par la couche épidermique superficielle ou desquamante.

« Le plancher de la bulle est limité à la surface par la zone granuleuse qui est fragmentée, dissociée; au-dessous d'elle on voit le réseau de Malpighi, la couche de cellules cylindriques et la ligne de papilles. A ce niveau le corps de Malpighi est ordinairement infiltré de cellules migratrices qui sont contenues dans les lignes de ciment qui séparent les cellules les unes des autres. Le derme est aussi, sur le point correspondant aux limites de la phlyctène, infiltré de globules blancs et de quelques globules rouges, fait qui rend compte de la teinte ecchymotique plus ou moins marquée et de la pigmentation anormale que l'on observe au lieu et place des lésions bulleuses évoluées.

« La cavité de la bulle est remplie par un liquide albumineux et fibrineux citrin lorsqu'il est de récente formation et qui renferme un nombre considérable de globules blancs actifs. L'exsudat renferme aussi de rares globules rouges.

« Le mécanisme de la lésion est très simple : une branche de distribution fournie par une artériole contractile et qui commande la vascularité d'un ou de plusieurs cônes vasculaires est brusquement frappée d'atonie; toute l'aire de distribution du vaisseau est alors envahie par une congestion sanguine intense terminée à la surface de la peau par une aire arrondie et au niveau de laquelle la pression peut devenir rapidement telle que le départ du plasma sanguin se produira instantanément dans les limites exactes de

l'hyperémie. Si ce départ est assez brusque et se fait sous une assez forte pression la tension du liquide exsudé se propageant dans tous les sens agira mécaniquement sur les couches ectodermiques et tendra à les soulever. Sous cette influence le liquide de l'œdème pénètre d'abord par diffusion le réseau de Malpighi qui s'infiltré de globules blancs et de rares globules rouges.

« Mais, on sait que tous les éléments cellulaires de ce réseau sont solidaires entre eux, reliés solidement par leurs prolongements protoplasmiques unissants. Ils résistent donc à l'effort de dissociation dans toute l'épaisseur de la couche malpighienne proprement dite. D'un autre côté, le liquide exsudé sous pression est arrêté, à la base du *stratum corneum*, par la lame cornée homogène inférieure (*stratum lucidum*), qui se laisse pénétrer difficilement. Mais, entre cette lame cornée et le corps muqueux homogène, existe la zone granuleuse (*stratum granulosum*), dont les cellules ne sont point soudées et dont le protoplasma, relativement délicat, est morcelé par les nombreuses granulations de substance kératogène qu'il contient. Cette ligne forme le véritable point de moindre résistance du stratum ectodermique : aussi, parvenu au niveau de la ligne granuleuse, le produit de la transsudation soulève les couches cornées en bloc, les détachant des couches subjacentes. En d'autres termes, l'ectodorme est séparé, en son stratum corné et en son stratum de Malpighi, comme par une sorte de clivage ; les couches cornées sont distendues et forment la voûte de la phlyctène, celles de Malpighi en constituent le plancher, le liquide de l'œdème remplit la cavité formée par l'écartement et développée par suite du décollement qui s'est opéré au niveau de la zone granuleuse, qui s'est alors dissociée, morcelée, de façon

que certaines de ses cellules se soulèvent avec la voûte, tandis que d'autres restent adhérentes au plancher. »

Nous avons examiné, au point de vue chimique, le liquide retiré de quelques bulles produites par des applications cantharidiennes, et voici les résultats obtenus, en nous conformant aux données tracées par Strecker dans son analyse du plasma sanguin :

Analyse du plasma sanguin par Strecker.		Liquide de la phlyctène produite par le vésicatoire.	
903	Eau.....		910
4	Fibrine concrète ...		3.20
78.8	Matières albuminoïdes		72.50
1.7	Graisse.....		1.20
3.9	Matières extractives		3.90
8.6	Sels minéraux		9.20
1.000		1.000	

Nous avons recherché dans le liquide de la bulle la présence de corps de nature alcaloïdique, et notre recherche est demeurée infructueuse. Cet examen négatif du plasma a été pratiqué dans deux cas de pneumonie infectieuse. La sérosité extraite de la phlyctène d'un vésicatoire offre donc, ainsi qu'on pouvait le prévoir, du reste, une composition assez voisine de celle du plasma sanguin normal. Elle ne renferme même pas des quantités bien appréciables de cantharidine dans la plupart des cas observés.

Husemann, cité par le professeur Soulier dans son traité de thérapeutique, réunit dans une même classe les rubéfiants et les vésicants. Ce n'est, dit l'auteur allemand, qu'une question de durée dans le temps d'application de ces substances. Nous avons quelques objections à présenter à propos de cette manière de

voir. En France, on a l'habitude de faire deux catégories distinctes pour les rubéfiants et les vésicants, et cet usage a sa raison d'être dans une différence bien tranchée de leur action. Prenons, par exemple, l'iode ; qu'on l'emploie dissous dans l'alcool, fixé sur des fibres végétales, ou sous une autre forme, on a l'action rubéfiante, l'érythème, le premier degré des brûlures de Dupuytren. Quelquefois, il est vrai, on observe des bulles produites par la teinture d'iode, mais, dans ce cas, la teinture altérée renfermait de l'éther iodhydrique. Choisissons-nous un autre exemple dans l'essence de moutarde ? C'est un rubéfiant que nous avons employé pur, en badigeonnages sur nous-même, et auquel nous n'avons jamais pu faire produire la phlyctène, deuxième degré des brûlures selon Dupuytren. Le nombre des produits qui agissent seulement comme rubéfiants n'est pas limité, du reste, à l'iode et à l'essence de moutarde.

VÉSICANTS DIVERS

Les médicaments capables de produire quelque action vésicante ne sont pas nombreux ; quand on a cité le cardol, le garou, l'euphorbe, l'hydrate de chloral, l'ammoniaque et le groupe cantharides et similaires, on en a fait le dénombrement à peu près complet. Je ne parle, bien entendu, que de ceux qui sont mentionnés comme devant leurs propriétés vésicantes à des principes connus et non fugaces. Et encore, faut-il faire des réserves à propos de ceux-ci.

Schmiedeberg compare à la cantharidine, l'euphorbine, principe actif de la résine d'euphorbe, d'après Buccheim. L'euphorbine anhydride comme la cantharidine, posséderait, disent ces auteurs, les propriétés vésicantes de cette dernière. Nous avons eu entre les mains un certain nombre d'échantillons de résine d'euphorbe qui, tous, se sont montrés inactifs.

L'ammoniaque, pour être vésicante, doit être em-

ployée en solution aqueuse saturée. Une solution ammoniacale, ainsi préparée, se montre inerte au bout d'un temps relativement court.

Parlerai-je du cardol ? On désigne sous ce nom un liquide huileux retiré du fruit de l'*Anacardium occidentale*. Bartels le vante beaucoup, mais, dit le professeur Soulier, le cardol produit souvent une action locale très intense avec un œdème s'étendant au-delà de la surface d'application, les phlyctènes et la sérosité de l'œdème peuvent être sanguinolentes. Il a encore un autre inconvénient à nos yeux ; ce n'est pas un principe défini.

Nous connaissons mieux l'hydrate de chloral, nous l'avons essayé à maintes reprises, et à dire vrai, nous n'en avons pas été satisfait. Pour agir rapidement il doit être appliqué en nature sur la peau, soit qu'on le dispose à la surface d'un emplâtre adhésif, soit qu'on opère autrement. Dissous dans la matière grasse, il agit beaucoup plus lentement et même n'a plus d'action vésicante quand il ne constitue plus que la moitié de la masse emplastique. Il est de plus, très douloureux, quoi qu'en pensent ses protagonistes. Les cicatrices qu'il laisse portent le cachet d'une action profonde.

Nous regrettons de n'avoir rien à dire sur le garou et sur la mézéréïne, ou anhydride mézéréïque, son principe actif. Nous n'avons pu les étudier.

Mentionnons avant de passer au groupe cantharides et similaires la vésication par le marteau de Mayor, qui n'est plus employée aujourd'hui, bien à tort croyons-nous.

Les cantharides et similaires sont d'un usage courant, je pourrais ajouter que leurs préparations sont les seules employées, car dans tous les remèdes vési-

cants que livre le commerce, il nous a été possible de trouver et de caractériser la cantharidine, alors même que le médicament était annoncé comme n'en devant pas contenir.

Les cantharides et similaires (qui sont quelquefois plus actives que la cantharide elle-même) doivent leurs propriétés à la cantharidine, anhydride ayant pour formule $C^{10} H^{12} O^4$, ($C^{20} H^{12} O^8$), soluble dans les graisses. La cantharidine peut fixer deux molécules d'eau pour donner un acide qu'on ne connaît qu'à l'état de combinaisons, (cantharidates). Les cantharidates sur lesquels ont porté nos expériences, sont les sels de soude, de potasse, d'ammoniaque, de magnésie, de chaux et de cuivre.

La cantharidine pour impressionner l'élément sensitif de la peau et produire tout son effet, doit être dissoute, les différentes formules d'emplâtres et de sparadraps vésicants la présentent, en effet, sous cet état. Cependant la cantharidine en cristaux laissée à la surface de la peau (un demi-centigramme) suffit à produire une phlyctène, la sécrétion sébacée intervenant dans ce dernier cas pour dissoudre la cantharidine nécessaire à l'effet actif.

On a constaté depuis quelques années l'action vésicante des cantharidates alcalins, les autres étant laissés dans l'ombre. Nous avons repris l'étude des cantharidates en général et voici ce que nous avons obtenu :

Cantharidate de soude. — On fait un mélange intime avec deux centigrammes de cantharidate de soude dans cinq grammes d'axonge fraîche, et l'on applique la pommade à la région latérale du bras gauche d'un homme adulte, au niveau de l'empreinte deltoïdienne.

La peau des parties voisines a été préalablement protégée par un morceau de sparadrap diachylon, qui laisse à son centre un orifice de 5 centimètres carrés occupé par la mixture. Après 7 à 8 heures de contact l'épiderme est soulevé, la vésication a été très suffisante et peu douloureuse. Il s'est écoulé 25 grammes de sérosité. On répète la même expérience sur le bras droit de la même personne et au même niveau.

Disons pour finir que le cantharidate de soude est soluble dans l'eau, mais insoluble dans les matières grasses.

Cantharidate de potasse. — Mêmes résultats qu'avec le cantharidate de soude. Le cantharidate de potasse se dissout dans les mêmes véhicules que le cantharidate sodique. Il est comme lui insoluble dans les graisses.

Cantharidate de chaux. — On mélange intimement 5 grammes d'axonge benzoïnée et 3 centigrammes de cantharidate de chaux. On opère, comme précédemment pour le cantharidate de soude, sur la peau du bras gauche d'un homme adulte, après avoir soigneusement rasé la partie soumise à l'expérimentation. Il ne se produit rien. On répète la même expérience sur le bras droit, et l'on n'observe rien de particulier, pas même une légère rubéfaction.

Le cantharidate de chaux est insoluble dans les graisses, mais il est également complètement insoluble dans l'eau.

Cantharidate de magnésie. — On prépare une pommade avec 2 centigrammes de cantharidate de magnésie, et 4 grammes d'axonge benzoïnée. On applique le

mélange sur la peau d'un homme adulte à la région dorsale gauche. Après un contact de 8 heures, il se produit une phlyctène d'où s'écoulent 20 grammes de sérosité. Le cantharidate de magnésie est suffisamment soluble dans l'eau.

Cantharidate de cuivre. — Il est impossible de lui faire produire une phlyctène en opérant avec deux trois et même cinq centigrammes. Insoluble dans l'eau et les matières grasses.

Cantharidate d'ammoniaque. — Trois milligrammes de ce sel sont placés sur la peau de l'avant-bras droit d'un homme adulte, à la région antérieure. On recouvre le sel d'un léger morceau de diachylon qu'on fait adhérer à la peau, et l'on constate assez rapidement une vésication.

Très soluble dans l'eau.

De ce que nous venons de dire il semble résulter qu'on peut diviser en 3 classes les produits cantharidés :

1^{re} CLASSE. — Cantharidine. Soluble dans les matières grasses et vésicante.

2^e CLASSE. — Cantharidates de soude, de potasse, d'ammoniaque, de magnésie. Insolubles dans les graisses, mais solubles dans l'eau, et vésicants.

3^e CLASSE. — Cantharidates de chaux, de cuivre, métalliques. Insolubles dans l'eau et dans les graisses, non vésicants.

Nous avons donc, comme conclusion, formulé la loi suivante :

Pour qu'un produit cantharidé soit vésicant, il faut et il suffit qu'il soit soluble dans l'eau ou dans les graisses.

DE L'ABSORPTION PAR LA PEAU

Nous laisserons de côté, momentanément, l'étude physiologique de la cantharidine et des cantharidates, qui sera mieux à sa place dans la partie toxicologique de notre travail, pour aborder la discussion des conditions d'absorption de ces corps à la surface de la peau, ainsi que des inconvénients, voire des dangers qui résultent de l'application des vésicatoires.

Tout d'abord, constatons qu'en ce qui concerne la cantharidine, les masses emplastiques (composées de cire, huile, axonge, etc.) la présentent dans des conditions favorables à son action sur les éléments de la peau qui se laissera imbiber pour ainsi dire. La cantharidine soluble dans les corps gras l'est également dans l'oléidine, il n'est pas jusqu'à la kératine qui ne doive se laisser pénétrer par elle et par le milieu qui la renferme. La cantharidine doit passer d'un milieu dans l'autre avec la plus grande facilité. Mais alors pourquoi n'est-elle pas absorbée ? En effet les cas d'absorption,

et partant les accidents causés par les vésicatoires, ne sont pas très communs. C'est qu'à ce moment entre en scène un autre élément, c'est-à-dire son insolubilité dans l'eau. Pour diffuser dans le torrent circulatoire, elle doit être transformée en cantharidate alcalin, et pour qui sait la lenteur avec laquelle elle se transforme en cantharidate de soude ou de potasse à la température ordinaire, il n'y a rien d'étonnant à ce que les cas, dans lesquels il en passe une partie dans la circulation, soient assez rares. Notre opinion est donc la suivante : la cantharidine pénètre facilement la peau, mais son insolubilité dans le serum, ou, pour parler plus exactement, sa très lente combinaison avec les alcalis de ce milieu, sera la cause de sa difficile diffusion dans l'organisme.

Il est plus difficile de comprendre l'action vésicante des cantharidates insolubles dans les graisses. Pénètrent-ils la peau par les innombrables portes d'entrées qu'offrent les orifices des glandes sudoripares ? C'est possible ; mais on admettra facilement qu'une fois la vésication produite, les cantharidates soient plus dangereux que la cantharidine à cause de leur solubilité dans le serum. Nous ne pourrions citer des accidents par les vésicatoires imputables aux cantharidates, parce que les toiles vésicantes livrées par le commerce ne sont pas, la plupart du temps, préparées à l'aide de ces derniers.

J'ai dit plus haut que les accidents causés par des applications cantharidiennes n'étaient pas aussi nombreux qu'on pouvait le supposer. Gubler, un maître dont l'autorité est indiscutable, a publié sur ce sujet une statistique qui se rapproche fort de la vérité ; d'autres thérapeutes, Bouillaud et Vernois entr'autres, s'étant montrés beaucoup trop pessimistes.

Sur 176 vésicatoires appliqués dans le service de Gubler à l'hôpital Beaujon, 16 fois des phénomènes variés de cantharidisme ont été notés, ce qui donne une proportion de 1/11. Sur 158 vésicatoires exempts de cantharidisme, 132 fois il n'y avait pas d'albuminurie avant le vésicatoire, et il n'y en eût pas après. Dans 26 cas il y avait de l'albuminurie dans les urines avant l'application du vésicatoire, et la proportion n'augmenta pas après. Sur les 16 cas suivis d'accidents, 11 fois il n'y avait pas d'albumine avant le vésicatoire, 3 fois il y en avait un léger nuage, 2 fois la quantité d'albumine était assez considérable. Dans la plupart des cas la présence de l'albumine dans les urines ne put être constatée que jusqu'à la trente-sixième heure après l'application; deux fois seulement jusqu'à la quarante-huitième heure, une fois jusqu'à la soixantième; enfin chez une malade, la présence de l'albumine fut notée dans les urines pendant quatre jours.

Nous avons noté de notre côté les cas de cantharidisme que nous avons pu observer dans le cours d'applications cantharidiennes, et nous serions tentés d'en ramener la proportion à un chiffre encore plus faible que celui de Gubler, 1/20. D'ailleurs sur les 62 cas que nous connaissons (32 hommes, 30 femmes et enfants), les quatre cas d'albuminurie observés, concernent deux fois des femmes et deux fois des enfants.

A quoi l'absorption de la cantharidine peut-elle être due? Gubler, que j'ai déjà cité, incrimine l'étendue de la surface vésicante et la durée du temps d'application. La durée, d'après les explications que nous avons données plus haut, doit avoir une réelle action, mais un facteur qu'il ne faut pas négliger, c'est l'alcalinité du serum. C'est une simple hypothèse que nous émettons, car, dans les accidents observés, l'alcalinité du

serum n'a jamais été dosée par nous. De plus, ne faut-il pas faire entrer en ligne de compte la perméabilité plus grande de la peau chez les femmes et les enfants ?

Indications des vésicatoires. — Les vésicatoires ont été employés dans un grand nombre d'affections diverses. D'anciens thérapeutes les ont vantés outre mesure, actuellement il y aurait plutôt tendance à les proscrire systématiquement.

Ont-ils produit tout le mal dont on les accuse ?

Nous n'insisterons pas sur cette question, nous ferons seulement remarquer que les accidents réellement sérieux qu'ils sont susceptibles de causer, viennent de l'élimination de la cantharidine par la voie rénale. L'absorption se fait de préférence chez les femmes et les enfants dans certaines conditions. Nous avons assisté nous-même à l'évolution d'une néphrite aiguë qui entraîna la mort chez une femme de 40 ans. L'état aigu chez cette femme pouvait être attribué à l'application d'un vésicatoire ; mais les reins étaient-ils sains antérieurement à ce traitement ? Nous ne le croyons pas. On fera donc bien de s'abstenir d'applications cantharidiennes chez les femmes et les enfants qui présentent de l'albumine dans l'urine, et si l'on s'y résout, on devra enlever le vésicatoire au bout de quelques heures, avant l'apparition de la phlyctène qui ne s'en produira pas moins du reste, si le topique est resté cinq à six heures en place. Il faut dans ces cas éviter de laisser la masse emplastique en contact avec le sérum de la bulle ; je dis contact, car elle n'en est séparée que par l'épiderme soulevé qui remplit là le rôle de la membrane du dialyseur.

Les vésicatoires ont une action centripète, c'est certain, nous l'avons déjà mentionné au début de ce tra-

vail, mais on ne peut guère négliger l'exsudat produit. Comme le dit Gubler, la production de cet exsudat aura l'avantage pour la région, d'arrêter le travail hyperplasique, de résoudre l'engorgement des tissus, et pour l'économie tout entière, celui de réaliser une déplétion vasculaire et une soustraction de ce que l'on peut appeler l'étoffe de l'inflammation, c'est-à-dire de la fibrine.

On voit souvent des névralgies, des points douloureux de diverses natures, céder en peu de temps à des applications vésicantes. Ils s'agit probablement, dit le professeur Soulier, d'une action contre-irritante vasoconstrictive d'ordre réflexe.

Comme révulsif, le vésicatoire a des indications nombreuses. On le prescrira avec succès dans la fluxion de poitrine que les enfants présentent souvent. Impossible, dit le professeur Soulier, de nier ses bienfaits quand le petit malade a pris froid, et qu'on constate de la fièvre du souffle et une légère matité.

Au début de la pneumonie il peut être efficace, ainsi que le témoigne, croyons-nous, l'observation suivante que nous devons à l'obligeance de M. le docteur Chapet, médecin des hôpitaux.

OBSERVATION I

T...., 25 ans, apprêteur, entré à l'hôpital de la Croix-Rousse le 19 mai 1894.

Pas d'antécédents pathologiques héréditaires; on vit très vieux dans la famille du malade.

Marié, sa femme est bien portante, le malade a eu deux enfants qui sont morts en bas-âge d'affections aiguës.

Alcoolisme avéré : deux à trois verres d'absinthe au moins par jour.

Depuis environ un mois, le malade toussait et se sentait mal en train. Dimanche dernier, 12 mai, il s'amusa. Il fut

fatigué le lundi et resta au lit toute la journée dans l'intention de se reposer. Le lendemain, mardi, il reprend son travail et le soir même il ressent un point de côté intense, localisé à la région costale inférieure droite. Pas de frissons cependant.

Le lendemain il ne peut se lever, il a de la fièvre et de la dyspnée. Cet état va s'aggravant jusqu'à son entrée à l'hôpital.

A ce moment le malade est oppressé, la toux est vive et quinteuse, il existe une céphalalgie assez intense et un peu de délirium la nuit. Les sueurs sont très abondantes.

A la percussion, on trouve de la matité en arrière, dans toute la hauteur du poumon, excepté dans la fosse sus-épineuse. Les vibrations sont exagérées.

A l'auscultation, souffle tubaire, pas très rude avec maximum vers l'angle de l'omoplate du côté de l'aisselle. A ce niveau, bouffées de râles inspiratoires crépitants, gros. Ces râles s'entendent avec les mêmes caractères mais moins nombreux dans presque toute la hauteur du poumon. Broncho-égophonie du côté de l'aisselle. Pectoriloquie aphone.

Expectoration assez facile, les crachats sont rouillés, adhérents, et prennent un peu l'aspect jus de pruneaux.

Cœur : pas de souffles, tendance au rythme pendulaire.

Pouls régulier assez fort.

Température : 39°9 le soir.

Urines rouges, foncées avec un anneau d'albumine très marqué par l'acide azotique.

21 mai. — Le maximum des râles est à la partie moyenne vers l'angle de l'omoplate, le maximum du souffle dans la région de l'aisselle.

22 Mai. — On entend en arrière et en bas un bruit sec donnant la sensation d'un frottement. Le souffle persiste, les râles sont nombreux et ont le même caractère que la veille.

23 Mai. — La défervescence s'est effectuée, le souffle a disparu en arrière. Râles de retour. En avant entre l'aisselle et le mamelon il persiste du souffle, des râles et de la bronchophonie.

25 Mai. — Disparition totale du souffle. Quelques râles de déplissement dans l'aisselle. Ces râles sont inspiratoires et très fins.

4 Juin. — Submatité remontant en arrière jusqu'à l'angle de l'omoplate. Persistance des râles fins dans l'aisselle.

Bon état général.

22 Juin. — Le malade se plaint d'un point de côté à gauche et l'on trouve un peu au-dessous de la clavicule un foyer de râles fins inspiratoires avec du souffle. Matité à ce niveau. La température qui était la veille, à six heures du soir, de 37.4, est remontée à 38.5. On applique un vésicatoire séance tenante.

23 Juin. — Les râles ont beaucoup diminué, la respiration est plus franche.

24 Juin. — Amélioration considérable. Le point douloureux n'existe plus. Chute de la température.

26 Juin. — A l'auscultation, l'on n'entend plus de râles. Pas de souffle.

30 Juin. — Quelques râles de déplissement des alvéoles.

2 Juillet. — L'examen de la région thoracique antérieure gauche fait constater : de la submatité dans les trois premiers espaces, une diminution très marquée des vibrations, une respiration normale, mais une crépitation fine inspiratoire augmentant après la toux.

Le malade sort.

Ainsi voilà un malade qui dans la convalescence d'une pneumonie droite prend un point de côté à gauche. La température monte et l'on constate à ce niveau des râles crépitants fins, un souffle et de la matité. N'allait-il pas y avoir là une pneumonie à bascule dont le processus s'est trouvé enrayé par l'application fort opportune d'un vésicatoire ?

OBSERVATION II

(Personnelle)

M^{me} G..., à R..., 22 ans.

Père et mère bien portants, un frère bien portant.

Réglée à 14 ans, pas de fausse couche.

La malade ne tousse pas et jouit d'une bonne santé habituelle.

La maladie commença par une grande lassitude avec céphalalgie violente et douleur dans les jambes. Pas d'épistaxis ni de diarrhée, pas de vomissements, mais perte complète de l'appétit.

La malade se met au lit le 5^{me} jour de la maladie; les symptômes précités ne s'amendent pas, la température du matin est de 38° 3, celle du soir de 39°.

Le 10^{me} jour, douleurs dans les muscles du cou, les mouvements d'extension et de flexion sont impossibles. A ce moment langue sèche, rouge sur les bords; le ventre est ballonné, douloureux à la pression, surtout dans la fosse iliaque droite, qui présente un gargouillement manifeste. On constate quelques taches rosées disséminées un peu partout sur l'abdomen. Le foie ne paraît pas augmenté de volume, mais en revanche, matité splénique très nette. On ne peut cependant pas sentir la rate.

Au poumon quelques râles ronflants et quelques sibilances.

Rien au cœur.

Léger disque d'albumine dans les urines.

Température du matin 38° 4, du soir, 40° 1.

Le 15^{me} jour, mêmes symptômes que précédemment, pouls 100, température du matin 38° 5, du soir, 40° 1.

Le 20^{me} jour les taches rosées persistent, température 38° 3 le matin, 39° 7 le soir. Cœur, pointe dans le 5^{me} espace en dehors du mamelon, léger souffle systolique ne se propageant pas dans l'aisselle avec maximum à la pointe.

25^{me} jour les symptômes s'amendent, la malade n'a plus le facies typhique, mais elle présente une épistaxis. Sur l'abdomen quelques taches rosées qui s'affaiblissent; plus de ballonnement, plus de diarrhée, les douleurs de la nuque ont disparu.

Au cœur, bruit rapeux ayant son maximum dans le 4^{me} espace intercostal, à gauche du sternum. Ce bruit augmente par la pression du stéthoscope. Pouls régulier 105.

Au poumon toujours des sibilances.

Les urines sont encore faiblement albumineuses. Température : le matin 38°, le soir 38° 4.

30^{me} jour, la température est tombée, la malade entre en convalescence de sa fièvre typhoïde. Les urines n'ont plus

d'albumine, mais la matité splénique persiste et le bruit râpeux de cuir neuf est toujours très intense malgré l'application de ventouses faites le 25^{me} et le 29^{me} jour de la maladie. On se décide à poser un vésicatoire qui donne une belle phlyctène. Deux jours après le bruit râpeux a diminué.

35^{me} jour, la malade se lève, le cœur fonctionne normalement, le frottement a totalement disparu.

Cette péricardite survenue dans le décours d'une fièvre typhoïde semble avoir retiré le plus grand bénéfice d'une application cantharidienne.

La pleurésie, comme toutes les maladies des séreuses, fournit assez souvent des indications à des applications épispastiques. Nous avons nous-même observé quelques pleurésies traitées avec succès par des vésicatoires à leurs différentes périodes d'évolution ; nous ne publions pas ces observations dans le cours de ce travail pour ne pas l'allonger démesurément, et aussi parce que la conviction n'est pas fatalement entraînée par le récit de la guérison d'une affection qui aurait peut-être évolué heureusement sans cette médication. Cependant il nous a semblé que toutes les affections des séreuses étaient influencées favorablement par les vésicatoires, surtout au moment où elles passent à la chronicité, où les fausses membranes s'organisent, où les adhérences se forment, qui brident la jointure quand il s'agit d'une articulation, ou créent, quand le cœur est en cause, un obstacle permanent à la circulation.

PHARMACOLOGIE DE LA CANTHARIDE

Aristote parle des insectes épispastiques qu'il désigne sous le nom de *κνίστις*, mais ce terme s'appliquait à des genres très différents.

La cantharide commune (*Lytta vesicatoria*; *Fabricius*) est un insecte coléoptère hétéromère de la famille des trachélides, tribu des cantharidiens, ayant 18 à 24 millimètres de longueur et 6 à 8 de largeur. La tête est triangulaire, les antennes simples et noires sont composées de onze articles : le premier est ovoïde, le second annulaire et les autres allongés. Le mâle, plus petit que la femelle, se distingue d'elle parce qu'il n'a qu'un seul crochet aux pattes antérieures au point de jonction de la jambe et du tarse, et en outre parce qu'il a le tarse profondément échancré, de telle sorte que le petit crochet mobile appliqué sur le tarse forme un anneau avec celui-ci. Chez la femelle, il y a constamment deux petits crochets mobiles aux pattes, sans

échancrure tarsienne. Le mâle a de plus que la femelle le dernier anneau ventral profondément entaillé, tandis que ce même anneau n'est que faiblement échancré dans l'autre sexe.

Les mylabres, déjà connus des Grecs, constituent un autre genre d'insectes épispatiques qui ne le cèdent en rien, comme activité, aux cantharides.

Le mylabre de la chicorée est vendu dans le commerce sous le nom de cantharide de Chine ; c'est un simple coléoptère de 18 à 20 millimètres de longueur. La tête et le thorax sont noirs et velus, les élytres jaunes avec trois bandes transversales noires inégales ; l'antérieure est interrompue. Les fabricants de vésicatoires et de topiques connaissent parfaitement ses propriétés vésicantes, car ils l'emploient au lieu et place de la cantharide commune.

Chez les insectes vésicants, le principe actif, cantharidine, est contenu, dit-on, non dans les élytres, mais dans les tissus de l'abdomen ; dans le sang et les organes génitaux, d'après Beauregard.

Les cantharides conservées dans des vases, même fermés hermétiquement, deviennent la proie de divers insectes ; elles sont attaquées par la mite (*Acarus domesticus*), par les larves des dermestes, des ptinus et de l'*anthrenes muscorum*. Le meilleur moyen de les préserver consiste à les enfermer entières ou pulvérisées, après les avoir parfaitement séchées, dans des flacons très secs.

Le mylabre de la chicorée, soumis aux mêmes atteintes, est susceptible d'une bonne conservation dans les mêmes conditions de dessiccation parfaite.

D'aucuns ajoutent un peu de mercure au fond du récipient qui renferme l'insecte vésicant.

Cantharidine. — La cantharidine est le principe actif des insectes vésicants. Pendant longtemps on lui attribua la formule $C^8 H^6 O^2$, mais celle-ci ne peut plus être acceptée depuis que l'on connaît le carbure cantharène $C^8 H^{12}$ et la densité de vapeur de la cantharidine 6, 4 ; elle devient alors $C^{10} H^{12} O^4$.

Type unique d'anhydride vénéneux formé par les manifestations de la vie, la cantharidine constitue un produit éminemment curieux. Mais est-il bien réellement une exception ? Chercher quel est son rôle, quelles analogies on peut lui trouver dans l'organisme humain et quel est son mode de formation, serait sortir du cadre que nous nous sommes tracé, c'est pourquoi nous ne nous écarterons pas, ne fût-ce qu'un court instant, de notre sujet, pour exposer des idées qui s'en iraient ensemlencer le champ trop fertile de l'hypothèse. Néanmoins, disons en passant que les symptômes que cause l'intoxication par la cantharidine rentrent dans un cadre connu. Éliminée par les reins, elle donne de l'albuminurie ; par la peau, des éruptions diverses ; par les glandes salivaires, une stomatite et une pharyngite intenses. Sans vouloir faire ici un rapprochement avec le poison scarlatinien, ne pouvons-nous pas nous demander si l'organisme humain qui, dans l'intimité des tissus, donne naissance aux produits les plus divers et les plus complexes, est incapable de fournir un anhydride du type cantharidien ? Fixons, en effet, 8 atomes d'oxygène sur 2 molécules de glycose, nous avons :



Nous ne sommes cependant point tenté de nous écrier, avec le Maître Pisan : *E pure sí muove*, puisque ce que nous venons de dire n'est qu'une simple vue de l'esprit.

La cantharidine est peu soluble dans l'eau froide, l'eau bouillante l'hydrate plus facilement et en dissout par conséquent davantage.

Dans les liqueurs alcalines, elle entre en dissolution très lentement si l'on opère à froid, plus rapidement si l'on traite à l'ébullition, bien que l'opération exige encore un certain temps. Si l'alcali est représenté par du carbonate de soude, l'acide carbonique cède la place à l'acide cantharidique et de fines bulles gazeuses apparaissent.

Les acides minéraux et même les acides organiques les plus faibles en dissolvent toujours certaines proportions, ainsi, l'acide acétique chaud est un excellent dissolvant, l'acide chlorhydrique bouillant en dissout aussi de notables quantités. Son meilleur dissolvant à froid, parmi les acides, paraît être l'acide sulfurique des laboratoires ; lorsqu'on l'étend d'eau, la cantharidine dissoute se précipite.

Parmi les corps neutres, le chloroforme et l'éther acétique indiqué par Galippe, sont les plus employés, le chloroforme seul en dissout 1.20 pour 100 à la température ordinaire. Il en existe d'autres, du reste. Nous nous sommes, pour notre part, toujours servi de chloroforme.

Soubeyran croyait que la cantharidine était volatilisable à la température ordinaire. Pour vérifier cette assertion, nous en avons chauffé 10 centigrammes à 100° pendant 13 heures, et nous n'avons observé, après ce laps de temps, aucune diminution du poids.

Chauffée, elle se ramollit vers 210° et fond à 218° (Piccard), à une température un peu plus élevée, une partie se volatilise, le reste étant décomposé.

La cantharidine pure cristallise en prismes obliques à base hombe.

Préparation. — La méthode la meilleure pour la préparation de la cantharidine sera celle qui devra être employée pour le dosage de cette substance dans la poudre de cantharides. On a donné un assez grand nombre de procédés qui peuvent être ramenés à deux principaux : 1° celui qui est basé sur l'association des cantharidates à la cantharidine ; 2° celui qui ne tient compte que du seul anhydride. A la première catégorie appartiennent les méthodes de Rennard et de Dieterich.

Le procédé de Rennard est fondé sur la propriété que possède la cantharidine de se transformer en présence de la magnésie, en acide cantharidique susceptible de former avec la base un sel complètement insoluble dans le chloroforme, qui n'enlèvera que les matières grasses.

L'anhydride est ensuite régénéré par l'action de l'acide sulfurique sur le cantharidate de magnésie, et enlevé à la liqueur aqueuse par un dissolvant approprié.

Dieterich fait subir à la poudre les opérations suivantes : 1° macération des cantharides pulvérisées dans l'éther acétique additionné d'une petite quantité d'acide sulfurique ; 2° neutralisation de l'acide en excès à l'aide du carbonate de baryte ; 3° épuisement par l'éther acétique et distillation de la solution ; 4° évaporation à sec du résidu, et traitement par l'éther de pétrole pour enlever les matières grasses seulement ; 5° élimination des matières colorantes résineuses avec l'alcool, et, enfin, purification par cristallisations répétées.

Le rôle de l'acide sulfurique est ici de mettre en liberté la cantharidine, qui se trouverait, dit l'auteur, à l'état combiné, et que n'enlèvent pas les dissolvants utilisés dans certains procédés.

En ce qui nous concerne, nous nous sommes servi de l'appareil à lixiviation de Soxhlet avec tube latéral faisant l'office de siphon. Nous avons, à l'aide du chloroforme, dosé la cantharidine dans un assez grand nombre d'échantillons de poudres de provenances diverses. Voici le détail des différentes opérations effectuées :

TYPE A. — On place dans l'appareil 50 grammes d'une poudre de cantharides que pour plus de commodité nous désignerons par la lettre A. On épuise la poudre à l'aide du chloroforme, et l'opération n'est arrêtée qu'au bout de 18 heures, c'est-à-dire lorsque le dissolvant revient incolore dans le récipient.

Le liquide du matras chargé de cantharidine est distillé au bain-marie d'eau bouillante. Le produit coloré et sirupeux qui reste est étendu de 10 fois son volume d'eau, et chauffé pendant un quart d'heure au bain-marie ce traitement à l'eau élimine des traces de corps salins dissous dans un chloroforme faiblement aqueux. On laisse refroidir, et le magma restant est recueilli sur un filtre, puis lavé sur ce filtre avec 5 centimètres cubes d'alcool fort, pour enlever les matières résineuses. On dissout de nouveau dans le chloroforme les parties restées insolubles, et on lave le filtre avec dissolvant. On redistille comme la première fois les diverses liqueurs chloroformiques au bain-marie d'eau bouillante, et l'on a comme résidu la cantharidine mélangée aux matières grasses.

L'anhydride débarrassé des graisses par un traitement au sulfure de carbone, est recueilli sur un filtre, et lavé de nouveau sur ce filtre avec un peu de sulfure de carbone.

La cantharidine ainsi obtenue est blanche et cristallisée en aiguilles prismatiques. Elle est suffisamment

pure, mais on peut, dans le cas contraire, lui faire subir, ainsi que le conseille M. Dieterich, un traitement à chaud avec du noir animal et de l'éther acétique.

Les 50 grammes de cantharides pulvérisées A nous ont donné 0 gr. 392 de cantharidine, c'est-à-dire 0 gr. 784 pour 100.

Une deuxième opération est effectuée avec une nouvelle quantité de cette même poudre. Cinquante grammes de cantharides pulvérisées A sont mises à macérer avec deux cents grammes de chloroforme et cinquante grammes d'acide acétique cristallisable. Au bout de 12 heures, on sépare le liquide, et la poudre qui reste est mise comme précédemment dans l'appareil à lixiviation de Soxhlet; on l'épuise par le chloroforme pendant 18 heures. Après épuisement complet, on distille séparément les deux liquides chloroformiques et l'on mélange dans une capsule de porcelaine les deux mixtures restantes. On les traite par 10 fois leur volume d'eau et l'on neutralise par du carbonate de soude. On chauffe au bain-marie pendant un quart d'heure, et l'on effectue enfin le même traitement que précédemment avec l'alcool, le chloroforme et le sulfure de carbone.

La cantharidine obtenue dans ce deuxième traitement est pesée, son poids représente 0 gr. 395. Cette méthode de dosage nous donne donc 0 gr. 79 pour 100.

Nous ne nous sommes point contenté de faire l'analyse d'un seul échantillon de poudre; nous avons, au contraire, pratiqué le dosage de la cantharidine un assez grand nombre de fois.

TYPE B. — On épuise une poudre de cantharides que nous désignerons par la lettre B, avec le chloroforme seul, dans l'appareil à lixiviation de Soxhlet. On obtient comme résultat 75 centigrammes pour 100.

La macération préalable avec du chloroforme acétique, puis la lixiviation de la poudre ainsi traitée par du chloroforme nouveau, donne comme résultat : 0 gr. 756 pour 100.

TYPE C. — Nous opérons sur un troisième échantillon C. Le premier procédé avec le chloroforme seul donne 0 gr. 762 pour 100 ; le deuxième, avec l'acide acétique 0 gr. 758 pour cent.

TYPE D. — Dans une quatrième analyse effectuée sur une nouvelle poudre, on obtient les chiffres suivants : 0 gr. 764 avec le chloroforme seul, 0 gr. 76 avec chloroforme et acide acétique.

Que conclure de ces différentes analyses ?

Nous admettons d'abord que l'acide acétique déplace la cantharidine de toutes ses combinaisons salines. Nous avons observé le fait avec tous les cantharidates cités dans ce travail, qu'ils soient solubles ou insolubles. Quand on traite un cantharidate quelconque par de l'acide acétique et du chloroforme, la cantharidine est mise en liberté et se dissout dans le chloroforme.

Donc, il est certain que la macération de la poudre avec le chloroforme acétique aurait mis en liberté la cantharidine des cantharidates, si ceux-ci avaient existé, et, dans ce cas, nous aurions dû obtenir, par la macération préalable avec le chloroforme acétique, un rendement plus considérable que par le chloroforme seul, ce qui ne s'est pas présenté, puisque deux fois le procédé à l'acide nous a donné un rendement très faiblement supérieur et deux autres fois un poids légèrement plus faible. Les différences peu sensibles obtenues ne peuvent qu'être mises sur le compte des pertes subies pendant les manipulations.

Du reste, nous avons fait mieux. Nous avons, à notre première poudre A, ajouté 20 centigr. de cantharidate de

chaux, de manière à constituer un mélange intime du poids de 100 grammes. Nous partageons ces 100 grammes en deux parts et nous opérons comme précédemment. Avec le chloroforme seul nous obtenons sensiblement le même résultat que la première fois : 0 gr. 782 pour 100 ; au contraire, la macération préalable de l'autre portion avec le chloroforme acétique nous a permis d'obtenir un rendement bien supérieur, c'est-à-dire 0 gr. 91 au lieu de 0 gr. 79 pour 100. Les 12 centigrammes que nous obtenons en sus proviennent évidemment du cantharidate de chaux ajouté.

Une double conclusion s'impose donc à nous comme conséquence logique des résultats obtenus dans nos essais : d'abord le poids de cantharidine 0.50 pour 100 donné par le Codex, comme contenu dans la poudre de cantharides, nous paraît trop faible, puisque nous avons obtenu constamment un chiffre se rapprochant de 0.80 pour 100 ; en second lieu, nous n'admettons point dans la cantharide commune la présence de cantharidine combinée aux bases.

Nous avons analysé un échantillon de poudre de mylabres de la chicorée. Ce coléoptère est vendu dans le commerce sous le nom de cantharide de Chine. L'épuisement par le chloroforme seul donne un résultat supérieur à ceux constatés jusqu'ici, car nous obtenons sensiblement 0 g. 90 de cantharidine pour 100.

M. Dieterich par sa méthode qui tient compte de la cantharidine combinée obtient jusqu'à 1 g. 03 pour 100. Mais le mylabre renferme-t-il des cantharidates ? Au moment où nous espérions nous assurer du contraire un incident de laboratoire a détruit cette partie de notre travail.

Cantharidates ; leur préparation. — Le cantharidate

de soude se prépare en dissolvant à une douce chaleur 2 grammes de cantharidine dans un mélange constitué par 200 grammes de chloroforme et 100 grammes d'alcool, on ajoute à la liqueur 1 gr. de soude caustique en solution alcoolique, et on laisse déposer le cantharidate de soude formé.

Le cantharidate de potasse se prépare de la même manière.

Le cantharidate de chaux, vu son insolubilité dans l'eau, est obtenu par double décomposition avec le chlorure de calcium et le cantharidate de soude.

Pour avoir le cantharidate de magnésie, on opère de la façon suivante : on chauffe, pendant 4 heures, 2 gr. de cantharidine et 2 gr. de magnésie avec 240 à 250 grammes d'eau, le tout placé dans un bain-marie d'eau bouillante, on laisse refroidir après ce laps de temps et l'on filtre. La solution est évaporée au-dessous de 100° jusqu'à siccité. Le filtre renfermant les parties insolubles est traité par une nouvelle quantité d'eau distillée, 250 grammes environ. Le liquide filtré et évaporé comme ci-dessus, donnera une nouvelle proportion de cantharidate de magnésie.

Ce sel présente son maximum de solubilité au voisinage de 25°, à cette température, l'eau en dissout 7 pour 1.000 environ.

Le cantharidate d'ammoniaque s'obtient en traitant la cantharidine par l'ammoniaque officinale à une température qui ne doit pas dépasser 50° ; au-dessus, le cantharidate obtenu est mélangé de cantharidine ; à 100° toute l'ammoniaque est chassée, et l'on n'a plus que de la cantharidine.

Les cantharidates métalliques sont préparés par voie de double décomposition.

TOXICOLOGIE

Nous nous proposons d'étudier succinctement les procédés de recherche de la cantharidine susceptibles de recevoir leur application dans les cas d'intoxication dûs à cette substance, et l'on conçoit facilement que ceux-ci ne soient pas très rares, si l'on veut bien ne pas négliger le préjugé qui attribue à ce médicament des propriétés aphrodisiaques. Les vésicatoires n'ont jamais donné lieu, que nous sachions, à des cas d'intoxication aiguë suivie de mort, pour ce motif que la dose de cantharidine contenue dans un vésicatoire de 10 centimètres carrés (6 à 8 milligrammes) n'est pas suffisante pour donner la mort à un adulte et même à un enfant. Nous faisons une exception pour les cas d'intoxication aiguë, et de mort rapide par le mécanisme de l'urémie.

Nous dirons ensuite quelques mots de l'action physiologique de la cantharidine, sans entrer dans toutes les controverses qui ont eu lieu à ce sujet.

Il faut, dans l'histoire toxicologique de la cantharidine, citer tout d'abord Dragendorff, dont tous les travaux sur cette substance sont à mentionner, mais duquel je ne veux retenir que les procédés de recherche dans les différents milieux organiques. Cet auteur donne deux méthodes, qui toutes deux sont excellentes, et ont leur mode d'emploi bien déterminé. On se servira de la première lorsque le milieu renfermera peu ou pas de matières albuminoïdes ; la seconde sera indiquée dans le cas contraire, lorsque l'on aura, par exemple, à caractériser l'anhydride dans les organes, les sang, ou les humeurs.

Avant de discuter les deux procédés de l'auteur allemand, je me permettrai de faire une remarque. Chaque fois que j'ai eu à caractériser l'anhydride dans un milieu renfermant des graisses, je les ai préalablement mises de côté, car on est à peu près sûr de retrouver quelque peu de cantharidine dissimulée dans leur masse.

Premier procédé. — Nous avons placé dans 500 gr. d'une soupe, faite avec de l'eau, des herbes et du pain, 20 centigr. de cantharidine pure bien cristallisée. Le tout, trituré convenablement, est converti en une bouillie homogène après addition de 5 gr. de magnésie. On chauffe la masse pendant douze heures, en y faisant des affusions d'eau distillée et, enfin, on évapore à siccité.

Le résidu est épuisé par du chloroforme neutre ; il se charge de traces de cantharidine. La partie insoluble est traitée par une solution bouillante d'acide sulfurique dilué au dixième ; après trois minutes d'ébullition, on filtre, puis on abandonne au repos. Le dépôt qui se forme est dissous dans le chloroforme.

Si nous avons aperçu des matières grasses surnageantes, nous les aurions mises de côté pour y rechercher la cantharidine à l'aide du sulfure de carbone et d'une solution alcaline faible. Mais ce cas ne s'est pas présenté; nous avons donc agité le liquide sulfurique avec la moitié de son volume de chloroforme. Le même traitement à la partie insoluble dans l'acide sulfurique, préalablement desséchée. Les liqueurs chloroformiques réunies et filtrées sont abandonnées à l'évaporation spontanée. On lave à l'eau distillée, puis au sulfure de carbone, le résidu obtenu, et on le pèse. Nous obtenons ainsi 14 centig. de cantharidine, suffisamment pure, qu'il est facile de caractériser.

Deuxième procédé. — Les matières sont additionnées d'une solution de soude caustique à 10 % et soumises à l'ébullition. Comme le but de cette ébullition est de transformer la cantharidine en cantharidate de soude, il faut la maintenir longtemps, deux heures au moins, après que les matières ont été transformées en bouillie très claire par des affusions d'eau distillée. On laisse refroidir et on agite le mélange avec du chloroforme. On ajoute de nouveau à la liqueur trois ou quatre fois son volume de chloroforme, et on l'additionne d'acide sulfurique, au quart, jusqu'à réaction franchement acide. Le dissolvant, par une agitation suffisante, se chargera de toute la cantharidine contenue dans le mélange acide, et l'abandonnera comme résidu, lorsqu'on l'aura soumis à l'évaporation à basse température. Cet extrait cantharidien sera lavé à l'eau distillée, puis au sulfure de carbone. Pour observer les propriétés physiologiques du produit, une portion sera dissoute dans l'huile. L'autre partie est destinée aux essais chimiques.

Nous avons eu l'occasion, il y a une dizaine d'années, de rechercher la cantharidine dans l'urine d'un vacher suisse, qu'on soupçonnait d'avoir mangé une préparation au miel et à la cantharide destinée au taureau d'une ferme. Le liquide contenait une proportion notable de globules rouges et de matières albuminoïdes. Le traitement de cette urine par le chloroforme neutre, même après une longue agitation, ne nous a rien donné. Nous avons alors étendu le liquide avec le quart de son volume d'une solution de soude caustique au dixième, et nous avons soumis le tout à l'ébullition pendant deux heures. Le magma refroidi a été traité par du chloroforme neutre, comme il est dit plus haut. Le chloroforme a été décanté, et le mélange acidifié par l'acide sulfurique étendu, jusqu'à réaction franchement acide. On l'a ensuite agité avec trois fois son volume de nouveau chloroforme. Le dissolvant, dans le cas que nous citons, évaporé à basse température, a abandonné un extrait dont nous avons fait trois parts : la première, dissoute dans l'huile, a donné une belle vésication sur la peau de la région postéro-latérale du bras droit d'un homme adulte. La seconde, dissoute dans une lessive légèrement alcaline, a servi, après neutralisation de la solution par l'acide chlorhydrique, à caractériser la cantharidine par ses réactions chimiques.

Caractères de la cantharidine.— La cantharidine est caractérisée par la forme de ses cristaux (tables rhomboïdales ou prismes à quatre pans), leur solubilité dans le chloroforme, l'éther acétique et la benzine bouillante. La potasse et la soude, même en solution étendue, les dissolvent, mais après un certain temps. L'acide acétique bouillant est un bon dissolvant de la cantharidine dont il laisse déposer à froid la majeure partie.

La cantharidine traitée par le bichromate de potasse et l'acide sulfurique est décomposée, il se forme du sulfate vert de chrome.

La solution d'un cantharidate alcalin parfaitement neutre précipite en vert les sels de cuivre et de nickel, en rose les sels de cobalt, en prismes blancs clinorhombiques les sels de plomb, en prismes jaunes le chlorure de palladium. Le précipité obtenu avec le bichlorure de mercure et l'azotate d'argent est blanc ; il est constitué par des rhomboédres.

Un des bons caractères de l'anhydride est son action vésicante ; on peut opérer pour constater cette propriété sur la conjonction du chien et du lapin, mais comme le dit Hugounenq, dans son traité des poisons, le meilleur est encore de faire cette constatation sur soi-même. Il suffit d'un demi-milligramme pour obtenir une vésication.

Les expérimentateurs qui ont étudié la cantharidine l'ont dotée de propriétés physiologiques différentes. Giacomini en faisait un contro-stimulant cardio-vasculaire, Limonde un sédatif hyposthénisant, Bretonneau un poison du cœur, Bouchardat un stimulant général, et Galippe, avec beaucoup plus de raison, un vaso-moteur. Nous pensons de notre côté que l'action de ce corps est variable selon les doses, et selon les voies d'élimination.

Les animaux de laboratoire, chiens, lapins, subissent son influence à peu près de la même façon que des êtres humains, et peuvent par conséquent servir de réactifs témoins dans l'étude de cette substance.

Schachowa fait absorber 1 gr. de poudre de cantharides, par jour, à un chien de taille moyenne, et cela pendant six semaines (1 gramme de poudre correspond d'après nous à 7 ou 8 milligrammes de cantharidine).

Il observe que dès les premiers jours l'urine contient beaucoup de globules purulents, de mucus et d'albumine. L'hématurie se montre le 17^e jour, surviennent aussitôt après des signes certains d'altération rénale. Il localise l'altération au niveau des canalicules urinaires.

Cornil et Brault ont observé que la néphrite obtenue dans ces conditions, ou dans d'autres analogues, était essentiellement diffuse.

Ils notent la présence d'exsudats entre la capsule et le bouquet glomérulaire; les cellules endothéliales de la capsule sont tuméfiées, les anses glomérulaires adhèrent entre elles. Les tubes contournés dilatés renferment des globules blancs et des exsudats emprisonnant des globules rouges. Les cellules des tubes sont altérées. Dans la substance des pyramides, les anses de Henle et les tubes collecteurs montrent de nombreux cylindres hyalins. Mais le tissu conjonctif est lui-même altéré, on trouve le long des artérioles une quantité notable de petites cellules rondes indiquant une néphrite diffuse.

Longowoi, qui a repris l'étude de l'intoxication chronique par la cantharidine, note que les capillaires de tous les organes se dilatent. Le rein n'est pas seul altéré, s'il est le premier en cause; estomac, intestin, foie, poumon, cœur sont atteints. On peut avoir comme aboutissants des cirrhoses multiples; le petit rein contracté a pu être reproduit. Toutes ces lésions sont sous la dépendance de la congestion des capillaires.

Les cantharidates, même insolubles ingérés, à petites doses par la voie stomacale, dans les mêmes conditions que ci-dessus, donneraient lieu à la même forme d'intoxication chronique que la cantharidine elle-même.

Dans l'empoisonnement aigu, le rein ne paraît pas

jouer le rôle capital. Nous avons fait, pour observer cette intoxication aiguë, quelques expériences que nous relaterons ici :

I. — On prépare une solution de 3 centigrammes de cantharidine dans l'huile et on l'injecte dans le tissu cellulaire d'un chien pesant 3 k. 500. Une demi-heure après, l'animal commence à donner des signes d'agitation, il aboie plaintivement et cherche à fuir. Il urine, puis se couche. Au bout d'une heure et demie, la respiration s'accélère, les battements du cœur se précipitent. Deux heures après apparaissent des phénomènes de contracture aux membres postérieurs, l'animal conserve difficilement la station debout, il gémit.

Trois heures s'écoulent, le chien est dans le même état, il fait une émission d'urine que l'on recueille et dont on prend la réaction au papier de tournesol sensible ; elle est alcaline.

Six heures après, l'animal, couché sur le flanc, ne peut se lever, il remue la tête et la queue et fait de vains efforts pour boire du lait qu'on lui présente ; les muscles de la mâchoire sont contracturés.

Douze heures après, il se lève difficilement et se recouche après avoir fait quelques pas. Il n'est plus aussi contracturé. Dans l'heure qui suit, le rythme respiratoire s'altère davantage, le cœur faiblit, enfin la mort survient.

A l'autopsie, les reins paraissent congestionnés à l'examen macroscopique, la vessie et le canal de l'urètre sont sains. L'urine contenue dans la vessie est alcaline, on y trouve non seulement de l'albumine, mais aussi de la fibrine dont quelques parties flottent dans la masse.

II. — On injecte 5 centigrammes de cantharidate de soude dans le tissu cellulaire d'un chien de berger du poids de 8 kilogrammes. L'animal se montre agité une demi-heure après l'injection ; il urine deux fois.

Une heure et demie après, il commence à gémir et refuse de manger des aliments qu'il aime. Il fait une émission d'urine et se couche.

Trois heures après, il paraît encore vigoureux, le cœur bat plus vite et la respiration est accélérée. Au bout de six

heures, la respiration devient difficile, le nombre des pulsations cardiaques a diminué. Le chien a de nouveau une émission d'urine ; ce liquide est alcalin.

La respiration prend, à partir de ce moment, le type de Cheyne-Stokes. L'animal, couché, ne peut se tenir sur les pattes, il ne gémit plus. Il reste dans cet état un peu plus d'une heure, puis meurt par arrêt de la respiration, le cœur continuant à battre. Dans la demi-heure qui a précédé la mort, il a fait une émission d'urine et de matières tout à la fois et a eu, à plusieurs reprises, des mouvements convulsifs des quatre membres.

Les reins paraissent congestionnés, on en fait l'examen. Cet examen montre que les vaisseaux sont très dilatés mais non rompus. Il y a une diapédèse intense autour des vaisseaux dans les espaces interstitiels. Les cavités glomérulaires renferment des exsudats, ainsi que les tubes. Les cellules épithéliales des tubuli paraissent légèrement tuméfiées. La vessie est ratatinée, mais ne présente pas d'autre altération.

Le canal de l'urèthre est sain.

L'urine examinée renferme les éléments du plasma sanguin, mais pas de cantharidine libre.

Pour interpréter l'influence de la cantharidine ou des cantharidates à haute dose, on peut dire que leur action sur le rein est une action vaso-motrice intense. Il transsude du plasma comme dans le phénomène de la vésication.

La vessie est saine, ainsi que nous le relatons dans les deux cas, mais le fait avait déjà été signalé par Radecki. Dans ses expériences sur les chiens, celui-ci observait que la muqueuse de la vessie était pâle et celle de l'urèthre normale. Pour Orfila, l'inflammation de la vessie et de l'urèthre chez l'homme est constante. Les reins, dans nos expériences, étaient congestionnés, mais il n'y avait pas anurie. Il n'y avait pas non plus, du reste, de polyurie ni de pollakiurie. La mort ne peut être le fait d'un arrêt de la fonction

rénale ; elle est survenue dans les deux cas par arrêt de la respiration, le cœur continuant à battre faiblement. Les phénomènes de contracture et de paralysie qui l'ont précédée, les crampes et les secousses convulsives, font songer, ainsi que l'arrêt de la fonction respiratoire, à une action sur le système nerveux. Radecki a du reste bien décrit ces phénomènes d'intoxication aiguë : accélération considérable de la respiration et de la circulation, dyspnée aboutissant à l'arrêt de la fonction respiratoire ; en même temps narcotisme puis convulsions générales. La mort, d'après lui, vient de ce que les hématies paralysées par le poison cantharidien ne peuvent céder leur oxygène aux tissus.

La cantharidine agit plus rapidement sur les muqueuses que sur la peau. Dans un cas comme dans l'autre, il y a production d'exsudat, mais, sur les muqueuses celui-ci est plus dense et prend rapidement l'aspect de fausse membrane ; l'aboutissant est l'ulcération. Aussi, quand la cantharidine est ingérée par la voie stomacale agit-elle d'abord à la façon des caustiques. On observe au bout de peu de temps de la salivation des nausées et des vomissements. Les muqueuses des voies digestives sont rouges, enflammées, couvertes d'une couenne blanchâtre ; on y trouve parfois des ecchymoses. Une partie du toxique dissous dans les graisses est éliminée par les fèces. Une autre partie passe à l'état de combinaison saline soluble, et est absorbée.

Elimination de la cantharidine. — Dissoute dans le serum sanguin à l'état de sel, elle est suceptible de s'éliminer par toutes les voies d'excrétion, et de fait, si le rein est le principal émonctoire, il n'est pas le seul.

Pour expliquer l'action de la cantharidine sur le rein et la vessie, Morel Lavallée et Martin Damourette la supposaient mise en liberté dans ces organes par l'acidité du milieu. Elle agissait alors d'une façon topique. Mais, quand l'urine contient de la cantharidine, elle est alcaline, et renferme les matériaux du plasma sanguin. C'est ce que nous avons constaté dans les expériences auxquelles nous nous sommes livré, et dans les cas d'intoxication que nous avons relaté dans le courant de ce travail. Nous n'avons pu par le chloroforme seul retirer de traces appréciables de cantharidine libre, soit avec l'urine du vacher suisse, soit avec celle du chien n° 2. L'anhydride se trouve dans ces urines à l'état de combinaison saline. Les symptômes observés doivent être mis sur le compte du cantharidate soluble existant. Si la cantharidine trahit de préférence sa présence dans la sphère génito-urinaire cela ne vient pas, comme on l'a dit, de ce qu'elle est dissimulée dans le sang, grâce aux albuminoïdes qui se combinent avec elle, mais plutôt de ce que, noyée dans la masse sanguine, elle ne reprend son activité qu'en solution moins étendue.

Toxicité des cantharidates. -- Pour terminer, nous citerons quelques expériences faites en vue d'établir le degré de toxicité de la cantharidine et de divers cantharidates.

1° On dissout 3 milligrammes de cantharidine dans le chloroforme et l'on injecte la solution dans le tissu cellulaire d'un lapin du poids de 2 kil. 400. L'urine examinée montre une albuminurie passagère, le sédiment renferme des globules rouges, mais ces symptômes sont transitoires et l'animal qui continue à manger a même augmenté de poids un mois après.

2° On recommence la même expérience, avec la même quantité de toxique, sur un lapin de 2 kil. 500 : mêmes résultats.

3° On injecte une solution chloroformique de 6 milligrammes de cantharidine dans le tissu cellulaire d'un lapin de 2 kil. L'animal meurt 6 heures après.

4° On renouvelle l'expérience avec un lapin du poids de 2 kil. 200. L'animal meurt 10 heures après l'injection.

5° On injecte, à un lapin pesant 2 kil., 4 milligrammes de cantharidate de soude dissous dans l'eau. L'animal supporte très bien cette injection ; 8 jours après on recommence l'injection avec un centigramme du même sel, le lapin succombe dans les douze heures qui suivent.

6° On recommence la même expérience avec le même poids de sel et un lapin de 2 kil. 100 ; même résultat positif.

7° On injecte à un lapin du poids de 2 kil. 500, 4 milligrammes de cantharidate de magnésie, l'animal n'en paraît pas incommodé. Onze milligrammes du même sel, le tuent dans l'espace de 12 heures.

8° On renouvelle l'expérience avec le même poids de cantharidate de magnésie. Le lapin pesait 2 kil. 400 ; même résultat positif dans les 12 heures qui suivent.

9° On dissout 1 centigramme de cantharidine et 10 centigrammes de camphre dans le chloroforme et l'on injecte le mélange à un lapin du poids de 3 kil. L'animal succombe 8 heures après l'injection.

10° On pratique le même essai sur un lapin de 3 kil. 100. Le résultat est identique.

Nous pouvons donc dire, à la suite de ces diverses expérimentations, que le poids de cantharidine nécessaire pour tuer un kilogramme d'animal dans l'espace

de 12 heures paraît être 0 gr. 0025. Les cantharidates solubles injectés jouissent du même degré de toxicité, c'est-à-dire que le poids de cantharidate nécessaire par kilog, est celui qui correspond à 0 gr. 0025 de cantharidine.

Les cantharidates de chaux, et métalliques, c'est-à-dire les cantharidates insolubles, ne pourraient être toxiques qu'à la condition d'être ingérés par la voie digestive, auquel cas ils sont dédoublés dans l'estomac et fournissent de la cantharidine.

On a l'habitude en pharmacie, d'ajouter du camphre aux vésicatoires ; cette habitude laisserait supposer que le camphre a une action sur la cantharidine, alors qu'il n'en est rien. Le camphre ne donne à la température ordinaire, et même à une température supérieure, aucune combinaison avec la cantharidine ; il ne diminue pas sa toxicité. Peut-être, agit-il sur la douleur causée par les vésicatoires ? C'est la seule action qu'on puisse lui attribuer.

Ainsi, il faut deux milligrammes 5 dixièmes de cantharidine pour tuer un kilogramme d'animal dans les 12 heures, si l'on rapporte cette proportion à l'homme pesant 70 kil., on voit qu'il n'en faut pas moins de 17 à 18 centigrammes. Une dose de 4 à 5 centig. serait cependant suffisante pour donner des accidents locaux graves.

CONCLUSIONS

Nos conclusions pourront être formulées ainsi :

I. — Le liquide de la phlyctène produite par une application vésicante a une composition semblable à celle du plasma sanguin. La nature de la maladie ne paraît pas changer cette composition, elle ne semble pas, du moins, y ajouter des alcaloïdes solubles.

II. — La vésication se différencie parfaitement de la rubéfaction par la nature de l'agent. Il y a des corps qui sont exclusivement rubéfiants.

III. — De tous les médicaments épispastiques, la cantharide (ou ses similaires) est le seul qui puisse être utilisé pratiquement, c'est du reste le seul employé.

IV. — Pour qu'un produit cantharidé soit vésicant il faut et il suffit qu'il soit soluble dans l'eau ou dans les graisses.

V. — Le petit nombre d'accidents causés par la cantharidine vient de sa très lente combinaison avec le serum. Un vésicatoire au cantharidate serait plus dangereux qu'un vésicatoire à la cantharidine.

VI. — Le vésicatoire a ses indications dans les névralgies, au début de la pneumonie, et surtout dans les processus chroniques des séreuses, avant l'organisation des fausses membranes.

VII. — La cantharide commune doit ses propriétés à la cantharidine, il n'y préexiste point de cantharidine combinée aux bases.

VIII. — Les dissolvants de la cantharidine sont nombreux, un des meilleurs est l'acide acétique bouillant qui laisse en se refroidissant déposer la majeure partie du produit dissous.

IX. — Le mylabre de la chicorée est plus riche en cantharidine que la cantharide commune.

X. — Le Codex a donné 5 pour 1000 comme poids de cantharidine renfermée dans la poudre de cantharides. Ce poids est trop faible.

XI. — La meilleure manière de préparer les cantharidates alcalins consiste à traiter par l'alcali, dissous dans l'alcool, la cantharidine dissoute dans un mélange de chloroforme et d'alcool.

XII. — Les deux procédés donnés par Dragendorff pour la recherche de la cantharidine peuvent s'appliquer à tous les cas.

XIII. — L'intoxication chronique par la cantharidine se fait surtout sentir sur le rein, mais dans l'empoisonnement aigu le rein n'est pas seul en cause; la cantharidine est alors un poison du sang.

XIV. — Dans une intoxication par la cantharidine l'urine est alcaline, et renferme les éléments du plasma sanguin.

XV. — La dose de cantharidine libre nécessaire pour tuer un kilogramme d'animal paraît être 0 gr. 0025.

XVI. — Les cantharidates solubles ont la même toxicité que le poids de cantharidine qu'ils renferment.

Vu : le Doyen,
LORTET.

Le Président de la Thèse,
CROLAS.

PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 25 juillet 1894.

Le Recteur,
EM. CHARLES.

BIBLIOGRAPHIE

- RODET. — Thèse agrégation, 1886.
VULPIAU. — Comptes rendus de la Société de biologie, 1856 et 1858.
ZETZLER. — Deutsche Klinik, 1865.
RENAUT. — Article Dermatoses, du Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales.
GUBLER. — Article Cantharides du Dictionnaire encyclopédique.
SOULIER. — Traité de Thérapeutique et de Pharmacologie.
SOUBEIRAN. — Traité de Pharmacie.
DIETERICH. — Journal de Pharmacie et de Chimie, année 1893, tome I.
CORNIL et BRAULT. — Etudes sur la Pathologie du rein.
LÉCORCHÉ et TALAMON. — Traité de l'Albuminurie et du Mal de Bright, 1883.
HUGOUNENQ. — Traité des Poisons.
DRAGENDORFF. — Manuel de Toxicologie.
OLLIVIER et BERGERON. — Article Cantharides, du Dictionnaire de Médecine et de Chirurgie pratiques.
NOTHNAGEL et ROSBACH. — Nouveaux éléments de Thérapeutique.
RADECKI. — Therapeutische Monatsh, 1891.

